

10/501318



REC'D 31 MAR 2003

WIPO PCT

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

### COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 25 FEV. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

CUMENT DE PRIORITÉ

ÉSENTÉ OU TRANSMIS  
ONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

BEST AVAILABLE COPY

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**

page 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 300301

<b>REMISE DES PIÈCES</b> <b>DATE</b> 14 JAN 2002 <b>LIEU</b> 75 INPI PARIS <b>N° D'ENREGISTREMENT</b> 0200390 <b>NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI</b> <b>DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI</b> 14 JAN. 2002		<b>NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b>  <b>Cabinet REGIMBEAU</b> <b>20, rue de Chazelles</b> <b>75847 PARIS CEDEX 17</b> <b>FRANCE</b>	
<b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b> 239535 CMG			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b>		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N° _____ Date _____ N° _____ Date _____	
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<input type="checkbox"/> N° _____ Date _____	
<b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b>  PROTECTION DE LA NEUROTOXICITE DE L'OXALIPLATINE PAR ADMINISTRATION DE CALCIUM ET DE MAGNESIUM.			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR</b>		<input checked="" type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		CENTRE ANTI-CANCEREUX P PAPIN	
Prénoms			
Forme juridique		ASSOCIATION LOI DU 1er JUILLET 1901	
N° SIREN		_____	
Code APE-NAF		_____	
Adresse	Rue	2, rue Moll, 49000 ANGERS	
	Code postal et ville	_____	
	Pays	FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			

REMISE DES PIÈCES DATE <b>14 JAN 2002</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0200390</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	DB 540 W / 300301
<b>Vos références pour ce dossier :</b> <i>(facultatif)</i>		<b>239535 CMG</b>	
<b>6 DEMANDEUR</b>			
Nom			
Prénom			
Cabinet ou Société		Cabinet REGIMBEAU	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	20, rue de Chazelles	
	Code postal et ville	75847 PARIS CEDEX 17	
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01 44 29 35 00	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01 44 29 35 99	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		info@regimbeau.fr	
<b>7 INVENTEUR(S)</b>			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
<b>8 ÉTABLISSEMENT IMMÉDIAT OU ÉTABLISSEMENT DIFFÉRÉ</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence):	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>  L. GUICHET	

La présente invention a pour objet une  
5 composition pharmaceutique à base de calcium et de  
magnésium qui diminue la neurotoxicité des principes  
actifs libérant de l'oxalate lors de leur métabolisme  
dans l'organisme, notamment celle de l'oxaliplatine.

Les dérivés du platine ont révolutionné le traitement  
10 de certains types de cancers.

Un nouveau dérivé organique du platine mis au point  
assez récemment, le 1,2-diamminocyclohexane (*trans-1*)  
oxalatoplatinum, ou oxaliplatine, s'est révélé très actif  
dans les tumeurs digestives (Misset et al., *La Lettre du*  
15 *Cancérologue* (1996), 5, 20-22). Il a obtenu l'AMM en  
première ligne thérapeutique des cancers colorectaux  
métastatiques. Il est à l'étude en situation adjuvante et  
dans d'autres tumeurs : pancréas, estomac, poumons,  
ovaires. Il est donc très souvent utilisé.

Dépourvu de toxicité rénale, il est à l'origine d'une  
20 neurotoxicité périphérique, qui est sa toxicité  
limitante. Il s'agit d'une neuropathie périphérique, très  
différente de celle du cisplatine, cette dernière étant  
chronique, cumulative, d'installation progressive et le  
25 plus souvent irréversible (Mollman, *Cisplatin*  
*Neurotoxicity*, (1990), 322, 126-127). La neurotoxicité de  
l'oxaliplatine se manifeste sous forme aiguë et/ou  
chronique, parfois très invalidante. L'atteinte aiguë est  
tout à fait originale et se caractérise par sa survenue  
30 brutale, en cours de perfusion intraveineuse ou au  
décours immédiat. Elle se traduit par des paresthésies  
des extrémités et/ou péri-orales, des dysesthésies

exacerbées par l'exposition au froid, des contractures musculaires parfois difficilement réductibles. Les paresthésies au froid, aiguës, précoces, transitoires, siègent au niveau des doigts, des mains, de la langue et des lèvres. Elles peuvent donner un tableau de pseudoparaparésie des membres inférieurs. La neuropathie périphérique est signalée au moins une fois par 85 à 95% des patients pendant leur traitement. Elle apparaît habituellement en cours de perfusion et peut durer plusieurs jours. Sa durée augmente avec le nombre des cycles de traitement. Elle est dose dépendante et cumulative puisque la fréquence de la neuropathie de grade 3 est de 15 à 20% après une dose cumulée de 750-850 mg/m<sup>2</sup> (Berthault-Cvitkovic et al., *J. Clin. Oncol.* (1996), **14**, 2950-8). Cette toxicité peut aller jusqu'à un pseudolaryngospasme. Cette atteinte, parfois très invalidante et angoissante, est transitoire et régresse en quelques heures ou jours.

La neuropathie d'expression chronique quant à elle, ressemble, dans ses manifestations et son évolution à celle due au cisplatine mais elle se constitue plus tardivement, après plusieurs administrations d'oxaliplatine (Machover et al., *Ann. Oncol.* (1996), **7**, 95-8). Elle fait suite à la toxicité aiguë, peut durer plusieurs mois, voire ne pas régresser, retentissant alors sur la qualité de vie des patients qui éprouvent de graves difficultés à écrire, se boutonner, lacer leurs souliers, porter des chaussures de ville, marcher. Les études histologiques n'ont pas montré d'atteinte neuronale aussi évidente qu'avec le cisplatine, la myéline est rarement touchée, la dégénérescence Wallérienne exceptionnelle (Raymond), alors qu'avec le

cisplatine, des biopsies ont montré une infiltration du tissu nerveux par le platine, avec disparition segmentaire de la gaine de myéline et dégénérescence Wallérienne (Mollman, *Cisplatin Neurotoxicity*, *N. Engl. J. Med.* (1990), **322**, 126-127).

Ces problèmes de toxicité limitent l'utilisation de l'oxaliplatine et peuvent même conduire à l'arrêt du traitement. Aussi, est-il indispensable d'améliorer la tolérance de l'oxaliplatine qui s'est révélé comme indispensable dans le traitement de certains cancers.

La première étape du métabolisme de l'oxaliplatine consiste en la libération d'oxalate qui est remplacé par 2 ions chlore aboutissant ainsi à la formation du dichlorodachplatine (dichloro-diaminocyclohexane platinum). Cette réaction se fait à 30% dans le milieu plasmatique et à 70% en intracellulaire. L'oxalate est connu en toxicologie pour sa capacité de chélation du calcium et du magnésium (Hagler et al., *Oxalate Metabolism*, (1973), **26**, 1073-1079 et L'Epée et al., *Intoxication aiguë mortelle par l'oxalate de potassium. Med. Led. Dom. Corp.* (1971), **4**, 178-181) et une intoxication aiguë par de l'oxalate se traduit par des paresthésies, des myoclonies, pouvant aller jusqu'à des convulsions en cas d'intoxication massive. Une hypocalcémie, une acidose métabolique sont rapportées et une toxicité rénale est possible, due à la précipitation tubulaire de cristaux d'oxalate.

Aussi, les inventeurs ont-ils émis l'hypothèse du rôle de l'inhibition chronique des canaux sodiques dans la genèse de la neurotoxicité de l'oxaliplatine. En effet, les canaux ioniques jouent un rôle majeur dans l'homéostasie cellulaire neuronale et l'inhibition des

canaux sodiques à long terme peut gêner les mouvements ioniques et modifier les concentrations en ions et constituants intracellulaires. Or, ceux ci sont indispensables à des processus vitaux tels que la libération de neurotransmetteurs, l'élongation du cône de croissance de l'axone, et l'expression génique. L'inhibition prolongée de la fonction neurosécrétoire et du développement neuritique peut avoir des conséquences délétères à long terme (Rizzo et al, *Mechanisms of paraesthesiae, dysesthesiae and hyperesthesiae: Role of Na Channel heterogeneity*).

Une étude électrophysiologique a été réalisée *in vitro* par:

- a) des techniques de courant et potentiel imposé (voltage clamp) sur axone isolé de blatte avec la technique de double séparation d'huile,
- b) des techniques de patch clamp en configuration cellule entière sur les DUM neurones (dorsal unipair median neuron) de blatte (DEA Laurence Gamelin, *Etude de la neurotoxicité d'un dérivé du platine, l'oxaliplatine, par une approche électrophysiologique*, Paris VII (1999)).

Sur l'axone isolé de blatte, l'oxaliplatine, appliqué par voie externe, n'a pas entraîné de modification significative des courants ioniques sodiques ni potassiques, à la différence de la tétródotoxine, substance de référence pour étudier l'inhibition de l'ensemble des canaux sodiques. En technique de patch-clamp en configuration cellule entière, une réduction d'amplitude du potentiel d'action au cours du temps a été obtenue en présence d'oxaliplatine, en courant imposé, ainsi qu'une réduction de 50% du courant sodique en 10

minutes en potentiel imposé, atteignant un plateau de 60% de réduction du courant sodique. Les inventeurs ont pu ainsi montrer que l'oxaliplatine réduit de façon importante le courant entrant de Na, et donc réduit le  
5 potentiel d'action du neurone. Les concentrations nécessaires à l'inhibition des canaux sodiques sont de l'ordre de grandeur des concentrations obtenues dans les premières heures de perfusion de l'oxaliplatine en clinique humaine.

10 L'effet de l'oxaliplatine sur les canaux calciques a également été recherché, mais aucun effet significatif n'a été retrouvé. Il exerce une action inhibitrice certaine sur les canaux sodiques par voie intracellulaire mais son action diffère de la tétrodotoxine par une  $CI_{50}$   
15 moins efficace (avec un rapport de concentration de  $10^{-4}$ ) puisque l'on obtient un plateau survenant à 60% d'inhibition. Les résultats montrent qu'il agit sur certains canaux ioniques calcium dépendants. En effet, le BAPTA, chélateur du calcium, a donné une courbe  
20 d'inhibition des canaux sodiques identique. Les inventeurs ont pu montrer que l'oxaliplatine agit par l'intermédiaire de l'oxalate, bloquant certains canaux sodiques, calcium dépendants, impliqués dans la transmission de l'influx nerveux (Figure 2). Ce blocage  
25 des canaux sodiques entraîne des anomalies du potentiel d'action du neurone, c'est à dire des troubles de la dépolarisation neuronale et potentiellement des perturbations de la transmission de l'influx.

D'autres sels de platine ont été testés: le  
30 cisplatine, le carboplatine et le Dach platine, métabolite de l'oxaliplatine n'exercent aucun effet.



Les inventeurs se sont donc donnés pour but d'utiliser du calcium et du magnésium pour augmenter la tolérance à l'oxaliplatine.

5 Ainsi, la présente invention a pour objet des produits comprenant du calcium, du magnésium injectable et un principe actif qui libère de l'oxalate lors de son métabolisme dans l'organisme, en tant que combinaison utile pour une administration simultanée, séquentielle ou séparée en thérapeutique anticancéreuse ou antivirale.

10 Dans un mode de réalisation avantageux de l'invention, une partie du calcium est sous forme injectable et l'autre partie sous forme orale.

Dans un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, le principe actif qui libère de l'oxalate  
15 est l'oxaliplatine.

Au sens de la présente invention, on entend par calcium et magnésium les formes salifiées de ces ions, notamment le gluconate de calcium, le chlorure de calcium, le bromo-galactogluconate, le gluconolactate de  
20 calcium, le carbonate de calcium, le sulfate de magnésium et le picholate de magnésium.

Dans un mode de réalisation avantageux de l'invention, les produits sont caractérisés en ce que les concentrations en calcium injectable sont comprises entre  
25 8 et 20 mg/ml et les concentrations en magnésium injectable sont comprises entre 10 et 20 mg/ml, de préférence 15 mg/ml (ces concentrations sont exprimées en ions calcium).

Les concentrations en sels de calcium et de magnésium  
30 sont choisies de manière à permettre une administration intraveineuse de 2 à 3 g/jour desdits sels lors de l'administration de l'oxaliplatine; les concentrations en.

Les inventeurs se sont donc donnés pour but d'utiliser du calcium et du magnésium pour augmenter la tolérance à l'oxaliplatine.

5 Ainsi, la présente invention a pour objet des produits comprenant du calcium, du magnésium injectable et un principe actif qui libère de l'oxalate lors de son métabolisme dans l'organisme, en tant que combinaison utile pour une administration simultanée, séquentielle ou séparée en thérapeutique anticancéreuse ou antivirale.

10 Dans un mode de réalisation avantageux de l'invention, une partie du calcium est sous forme injectable et l'autre partie sous forme orale.

Dans un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, le principe actif qui libère de l'oxalate  
15 est l'oxaliplatine.

Au sens de la présente invention, on entend par calcium et magnésium les formes salifiées de ces ions, notamment le gluconate de calcium, le chlorure de calcium, le bromo-galactogluconate, le gluconolactate de calcium, le carbonate de calcium, le sulfate de magnésium  
20 et le pidolate de magnésium.

Dans un mode de réalisation avantageux de l'invention, les produits sont caractérisés en ce que les concentrations en calcium injectable sont comprises entre  
25 8 et 20 mg/ml et les concentrations en magnésium injectable sont comprises entre 10 et 20 mg/ml, de préférence 15 mg/ml (ces concentrations sont exprimées en ions calcium).

Les concentrations en sels de calcium et de magnésium  
30 sont choisies de manière à permettre une administration intraveineuse de 2 à 3 g/jour desdits sels lors de l'administration de l'oxaliplatine; les concentrations en

calcium sont choisies de manière à permettre une administration de 1 à 2 g/jour per os les huit jours qui suivent.

L'invention a également pour objet l'utilisation du  
5 calcium et du magnésium pour la préparation d'un produit de combinaison destiné à prévenir ou à traiter la neurotoxicité causée par l'administration d'un produit qui libère de l'oxalate lors de son métabolisme.

Au sens de la présente invention, les agents qui  
10 libèrent de l'oxalate peuvent être, outre l'oxaliplatine, l'indinavir, le ritonavir et leurs analogues, inhibiteurs du virus de l'immuno-déficience humaine (V.I.H.) (Stoller ML, *Curv. Opin Urol.* (2000), 10, 557-561).

Par forme injectable, on entend au sens de la  
15 présente invention toute forme liquide capable de transporter la composition dans le corps humain d'un patient, comme par exemple les solutions isotoniques.

Par forme orale, on entend toute forme adaptée à l'administration orale, notamment les comprimés, les  
20 capsules et les solutions.

Le calcium et le magnésium peuvent être utilisés à toute concentration efficace permettant d'augmenter la tolérance de l'oxaliplatine; une perfusion dans du sérum glucosé à 5% contenant 1 g de gluconate de calcium et 1 g  
25 de sulfate de magnésium avant et après l'oxaliplatine, donne de bons résultats.

L'administration de calcium par voie orale peut se faire également à toute dose permettant d'obtenir l'effet souhaité, notamment à une dose de 1 g/jour par voie orale  
30 pendant les 8 jours qui suivent le traitement à l'oxaliplatine.

Chez des patients traités par de l'oxaliplatine pour des tumeurs digestives, 1 gramme de gluconate de calcium et 1 gramme de sulfate de magnésium ont été administrés par perfusion rapide dans du sérum glucosé à 5%, avant et  
5 après l'oxaliplatine. On a pu observer une réelle efficacité de ces perfusions d'abord en curatif des manifestations neurotoxiques aiguës, puis en préventif. La perfusion de calcium et de magnésium a fait régresser la neuropathie aiguë très rapidement et durablement.  
10 Administrée préventivement, avant et après perfusion d'oxaliplatine, elle a réduit de façon majeure la survenue de manifestations de neurotoxicité.

Chez des patients traités par oxaliplatine, on a pu montrer des concentrations significatives d'oxalate dans  
15 le plasma, normalement non détectable, ainsi qu'une élimination urinaire importante d'oxalate dans les 5 heures qui suivent le début de la perfusion d'oxaliplatine, accompagnée d'une élévation de la calciurie, de la kaliurie et de la magnésurie, mais ceci  
20 sans aucune variation des concentrations plasmatiques de calcium (total, ionisé) et de magnésium (total et globulaire). On peut donc supposer un déséquilibre fin intracellulaire dans l'homéostasie du calcium.

25 Les figures 1 à 3 qui suivent et les exemples de cas cliniques illustrent l'invention.

La figure 1 illustre le métabolisme de l'oxaliplatine. L'oxaliplatine pénètre à 70% inchangé dans la cellule et est métabolisé en diamine cyclohexane platine (Dach platine) et oxalate.  
30

La figure 2 illustre le mécanisme d'action de l'oxaliplatine sur les canaux sodiques. L'oxaliplatine

pénètre dans la cellule et est métabolisé en donnant le  
Dach platine, métabolite actif cytotoxique et l'oxalate.

La figure 3 illustre la durée du traitement en  
fonction de la prévention par calcium et magnésium et la  
5 fréquence et l'intensité de la neuropathie distale en fin  
de traitement en fonction de la perfusion de calcium et  
de magnésium. Abréviations: Tox: effets toxiques; PD:  
maladie progressive; SD: maladie stable; OR: réponse  
objective; neuro: neuropathie; thrombo: thrombopénie; et  
10 neutro: neutropénie.

### EXEMPLES

Prévention de la neurotoxicité de l'oxaliplatine par  
du calcium et du magnésium.

15

#### 1. Méthodologie.

103 traitements comportant de l'oxaliplatine ont été  
réalisés selon le schéma qui suit:

- FOLFOX 4: oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup>/15j + fluorouracile et  
20 acide folinique (FUFOL),
  - FOLFOX 6: oxaliplatine 100 mg/m<sup>2</sup>/15j + FUFOL,
  - FUFOL- LOHP: oxaliplatine 130 mg/m<sup>2</sup>/21j + FUFOL,
- chaque traitement représentant respectivement 20%, 22% et  
58% des patients traités.

25 On a évalué la tolérance du traitement et quantifié  
les manifestations toxiques en fonction de l'échelle de  
neurotoxicité NCI-CTC et de l'échelle spécifique de  
l'oxaliplatine illustrées dans le tableau 1 ci-dessous.

30

Tableau 1

	Echelle de neurotoxicité	
	NCI-CTC	Echelle spécifique
Grade 1	Paresthésies légères, perte des R.O.T.	Paresthésies, dysesthésies de courte durée
Grade 2	Paresthésies modérées, perte sensitive objective	Paresthésies, dysesthésies persistant entre les cycles
Grade 3	Paresthésies avec altération fonctionnelle, perte sensitive sévère	Paresthésies, dysesthésies avec altération fonctionnelle

## 2. Résultats.

Ils sont illustrés dans la figure 3 en annexe.

5 Dans le groupe de patients sans calcium ni magnésium, 40% des arrêts sont dus à des causes toxiques et 44% sont liés à une progression de la maladie. Dans le groupe avec calcium et magnésium, il y a moins de toxicité et les raisons d'arrêt thérapeutique sont significativement plus

10 faibles. On observe plus souvent une réponse ou une stabilité de la maladie. Les causes toxiques d'arrêt sont dans le groupe sans calcium et magnésium, essentiellement la neuropathie (56%), alors que dans le groupe avec calcium et magnésium, les autres toxicités classiques de

15 la chimiothérapie apparaissent, neutropénie (15%), thrombopénie (9%). L'administration de calcium et magnésium permet d'éviter des effets toxiques et d'effectuer le traitement à pleines doses en respectant les intercures. Il modifie le profil de tolérance de

20 l'oxaliplatine qui devient celui d'une molécule de chimiothérapie bien tolérée. Ceci entraîne une meilleure efficacité.

La perfusion de calcium et magnésium permet d'augmenter la durée totale des traitements, lorsque

25 ceux-ci sont efficaces.

A la fin de la chimiothérapie, quelle que soit sa durée, la fréquence et l'intensité de la neuropathie distale sont significativement plus basses en cas de perfusion de calcium et magnésium ( $p < 0,001$ ).

5        Au cours du traitement, aux cycles 1, 3, 6 et à la fin du traitement, quel que soit le cycle, la fréquence et l'intensité de la neuropathie distale sont significativement inférieures dans le groupe de patients ayant reçu du calcium et du magnésium. Au cycle 6, 40%  
10 des patients n'ont pas de manifestation neurologique vs 12% en l'absence de calcium et magnésium. De même, avec du calcium et du magnésium, il n'y a pas de toxicité de grade 3, donc chronique invalidante. Le nombre de patients sans calcium ni magnésium diminue  
15 progressivement du cycle 1 au cycle 6: parce qu'un certain nombre d'entre eux reçoivent ensuite du calcium et du magnésium, parce que les autres interrompent leur traitement en raison d'une neuropathie.

20        Avec l'échelle spécifique, les résultats sont équivalents à l'échelle du NCI-CTC. L'échelle spécifique de l'oxaliplatine se base non seulement sur le retentissement fonctionnel de la neuropathie mais aussi sur sa durée. La perfusion de calcium et de magnésium réduit de façon significative ( $p < 0,001$ ) l'intensité de  
25 la neuropathie distale, sa durée et son retentissement fonctionnel.

Cette étude a montré que:

- la perfusion de calcium et de magnésium a permis de réduire significativement l'intensité et la durée de  
30 l'ensemble des manifestations neurotoxiques aiguës de l'oxaliplatine,

- la perfusion de calcium et de magnésium a réduit aussi de façon significative la toxicité chronique, en terme d'incidence et d'intensité,
- l'oxaliplatine peut être réintroduit après traitement  
5 prolongé à une dose totale allant jusqu'à 780 mg/m<sup>2</sup>, même en cas de neuropathie persistante chronique, du moment qu'il est associé à une perfusion de calcium et de magnésium.

10 Dans certains cas, il peut s'avérer nécessaire de poursuivre l'administration de Ca pour réduire le risque de survenue de manifestations neurologiques à distance de l'administration de l'oxaliplatine. Dans ces cas, le calcium par voie orale est efficace et permet de  
15 respecter la qualité de vie des patients.

#### **Cas clinique 1.**

Une patiente de 58 ans est traitée par l'association  
5 5-fluorouracile acide folinique, oxaliplatine, 130 mg/m<sup>2</sup>/21 j.

20 Les 2 premiers cycles, elle a une perfusion de calcium et de magnésium avant et après l'oxaliplatine. Les effets neurologiques se résument au 2ème cycle à une neuropathie périphérique de grade 1 de l'échelle spécifique.

25 Au 3ème cycle, la prévention par calcium et magnésium est oubliée. La patiente présente alors brutalement à la fin de la perfusion une neurotoxicité aiguë périphérique et périorale de grade 3 (NCI-CTC et  
30 échelle spécifique), des manifestations pharyngolaryngées, des contractures musculaires notamment des mâchoires et des mains.



Le cycle suivant, la prévention par calcium et magnésium est réalisée et le traitement est très bien toléré.

De nouveau, celle-ci est oubliée au cycle 5 et les manifestations neurologiques aiguës réapparaissent, très importantes.

Le 6ème cycle sous couvert de calcium et magnésium est très bien toléré.

#### 10 Cas clinique 2.

Une autre patiente âgée de 60 ans est traitée pour un cancer du colon métastatique.

Son traitement consiste en l'association 5-FU acide folinique + oxaliplatine 130 mg/m<sup>2</sup>/21 jours.

15 Lors du cycle 1, apparition très rapide de paresthésies de grade 3 distales et péri-orales, de contractures musculaires des mâchoires et des jambes, de contracture des mains, accompagnées d'un engourdissement, d'un pseudolaryngospasme, d'une dyspnée, d'une asthénie  
20 et d'une diarrhée grade 3.

Au cours du cycle 2, les effets indésirables sont identiques, disparaissant en quelques minutes avec une perfusion de 1 g de calcium et magnésium i.v.: les paresthésies distales deviennent de grade 1 (NCI et  
25 échelle spécifique).

Au troisième cycle, sous couvert de calcium et magnésium en perfusion à visée préventive, il n'y a pas de neurotoxicité, pas de diarrhée.

#### 30 Cas clinique 3.

Un autre patient âgé de 66 ans est traité pour un cancer du colon métastatique.

Il reçoit en première ligne de chimiothérapie, la combinaison 5-FU, acide folinique + oxaliplatine à la dose de 130 mg/m<sup>2</sup>/3 semaines, sans perfusion de calcium et magnésium.

5        Au cours des cycles 1 et 2, apparition de paresthésies distales, périorales, de grade 2 NCI et de grade 1 de l'échelle spécifique.

Aux cycles C3, C4, C5, la neuropathie s'aggrave et devient de grade 2 NCI et 2 de l'échelle spécifique.

10        Au stade C6, la neuropathie continue à s'aggraver et devient de grade 3 NCI et 3 de l'échelle spécifique: neuropathie chronique, contractures des mains; retentissement clinique courant et très gênant: pour écrire, se boutonner, lacer ses chaussures. La  
15 neuropathie a duré 18 mois, très gênante et invalidante.

Deux ans plus tard, le patient constate une amélioration tout à fait significative, un de ses troubles neurologiques, la tumeur métastatique évolue de nouveau.

20        Le même traitement de chimiothérapie est repris, avec l'oxaliplatine selon le même schéma à 130 mg/m<sup>2</sup>/3 semaines.

Six cycles de ce protocole sont effectués, sous couvert de perfusions de calcium et magnésium avant et  
25 après perfusion d'oxaliplatine. Aucune neuropathie n'est signalée ni constatée.

## REVENDICATIONS

1. Produits comprenant du calcium, du magnésium injectable et un produit injectable qui libère de l'oxalate lors de son métabolisme, en tant que combinaison utile pour une administration simultanée, séquentielle ou séparée en thérapeutique anticancéreuse et antivirale.
2. Produits selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'une partie du calcium est sous forme injectable et l'autre partie sous forme orale.
3. Produits selon la revendication 2, caractérisés en ce que le produit qui libère de l'oxalate lors de son métabolisme est l'oxaliplatine.
4. Produits selon la revendication 3, caractérisés en ce que le calcium est sous forme de gluconate, de chlorure, de bromo-galactogluconate, de gluconolactate ou de carbonate et le magnésium sous forme de sulfate ou de pidolate.
5. Produits selon la revendication 4, caractérisés en ce que les concentrations en calcium injectable sont comprises entre 8 et 20 mg/ml et les concentrations en magnésium injectable sont comprises entre 10 et 20 mg/ml, de préférence 15 mg/ml (ces concentrations sont exprimées en ions calcium).
6. Utilisation du calcium et du magnésium pour la préparation d'un produit de combinaison destiné à

## REVENDICATIONS

1. Produits comprenant du calcium, du magnésium injectable et un principe actif qui libère de l'oxalate  
5 lors de son métabolisme, en tant que combinaison utile pour une administration simultanée, séquentielle ou séparée en thérapeutique anticancéreuse et antivirale.
2. Produits selon la revendication 1, caractérisés en ce  
10 qu'une partie du calcium est sous forme injectable et l'autre partie sous forme orale.
3. Produits selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisés en ce que le produit qui libère de  
15 l'oxalate lors de son métabolisme est l'oxaliplatine.
4. Produits selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que le calcium est sous forme de gluconate, de chlorure, de bromo-galactogluconate, de  
20 gluconolactate ou de carbonate et le magnésium sous forme de sulfate ou de pidolate.
5. Produits selon la revendication 4, caractérisés en ce que les concentrations en calcium injectable sont  
25 comprises entre 8 et 20 mg/ml et les concentrations en magnésium injectable sont comprises entre 10 et 20 mg/ml, de préférence 15 mg/ml (ces concentrations sont exprimées en ions calcium).
- 30 6. Utilisation du calcium et du magnésium pour la préparation d'un produit de combinaison destiné à prévenir ou à traiter la neurotoxicité causée par

prévenir ou à traiter la neurotoxicité causée par l'administration d'un produit qui libère de l'oxalate lors de son métabolisme.

5 7. Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en ce qu'une partie du calcium est sous forme injectable et l'autre partie sous forme orale.

10 8. Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en ce que le produit qui libère l'oxalate est l'oxaliplatine.

l'administration d'un produit qui libère de l'oxalate lors de son métabolisme.

7. Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en  
5 ce qu'une partie du calcium est sous forme injectable et l'autre partie sous forme orale.

8. Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en  
ce que le produit qui libère l'oxalate est  
10 l'oxaliplatine.

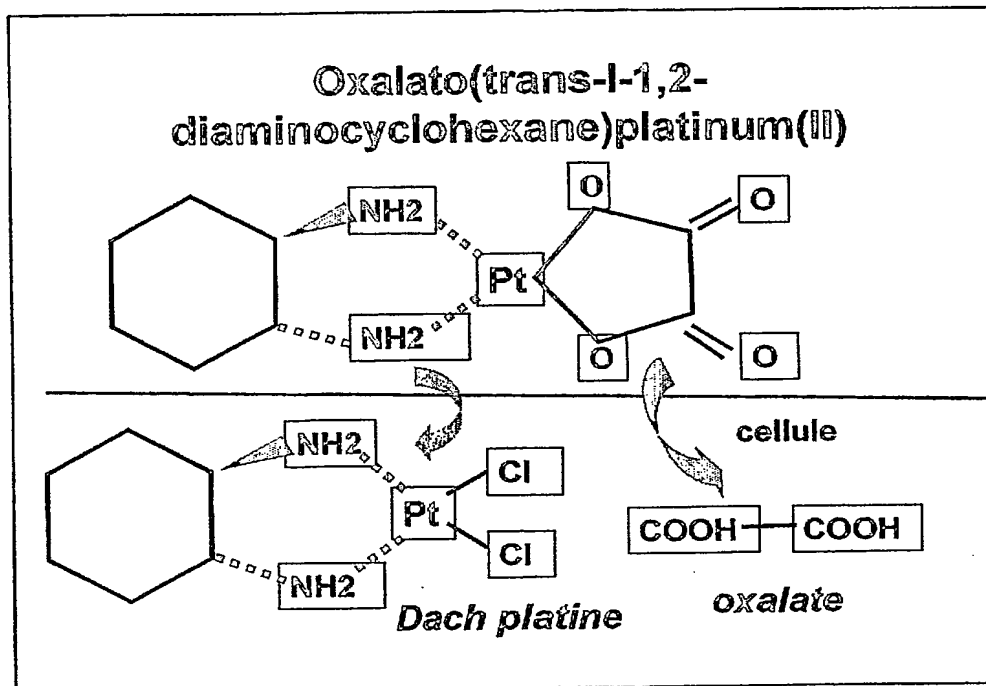


Figure 1

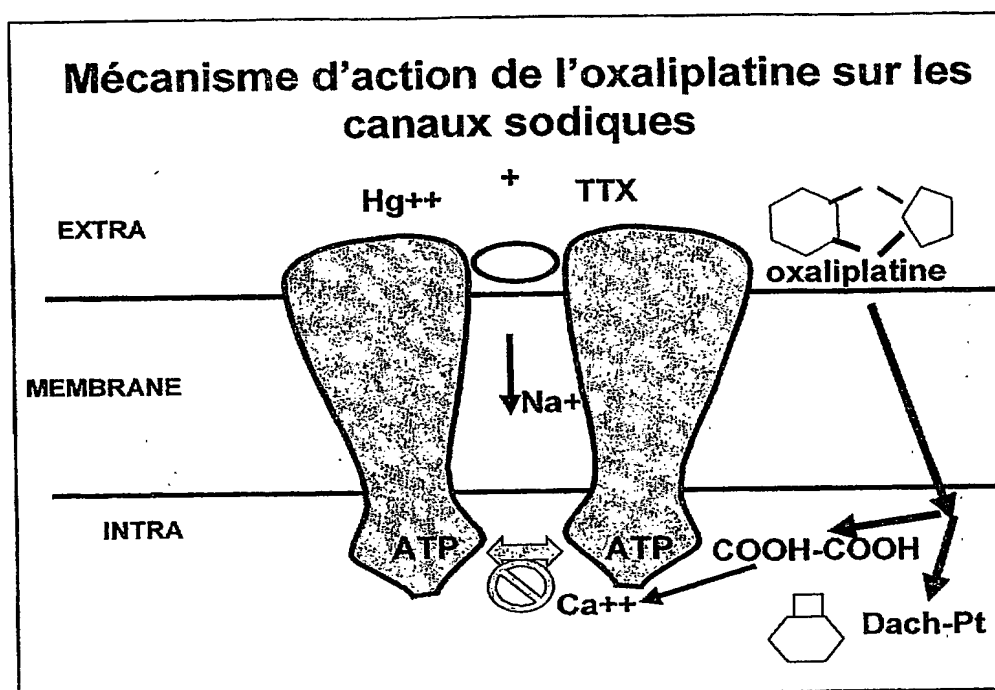


Figure 2



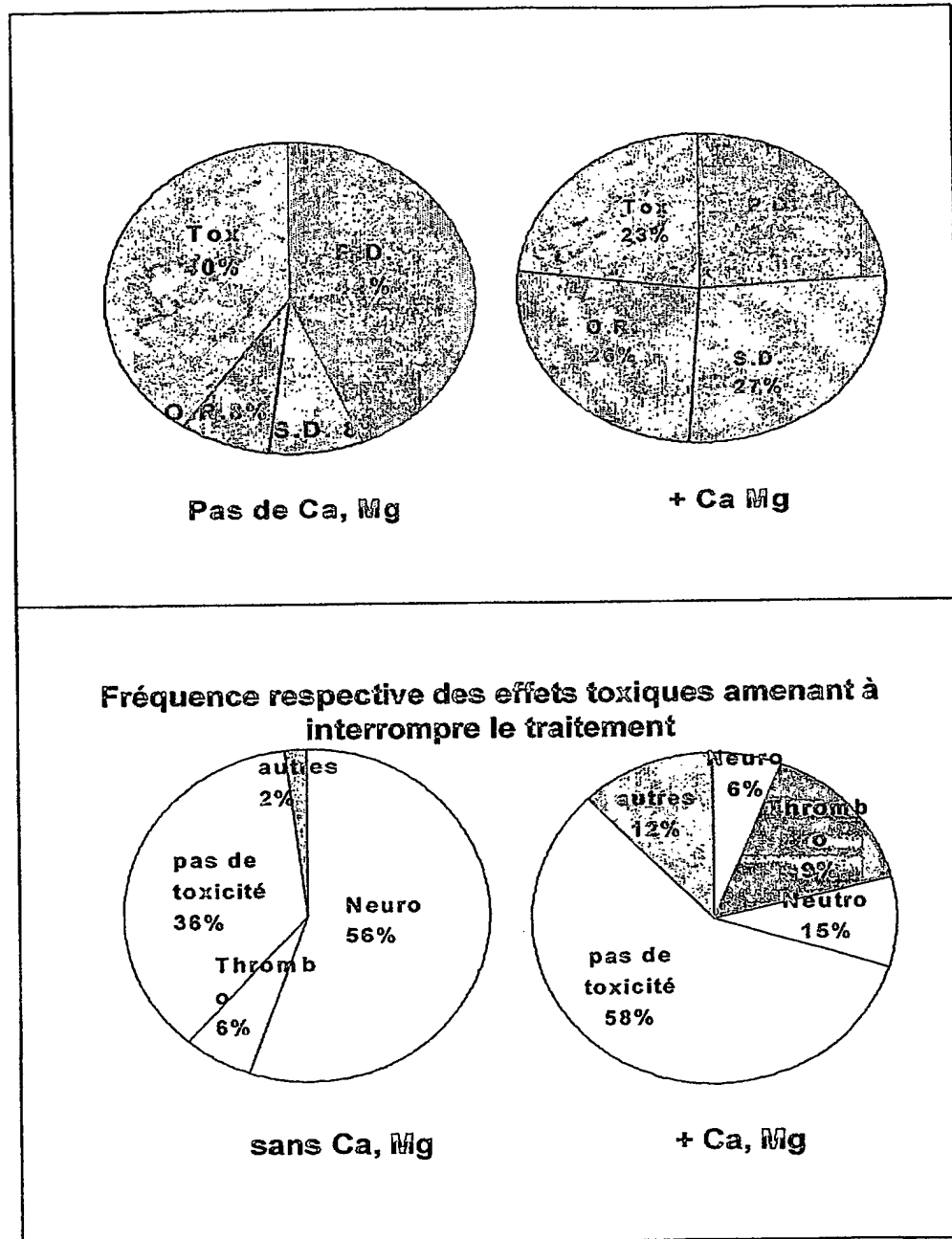


Figure 3

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 300301

Vos références pour ce dossier (facultatif)		239535 CMG	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02 00 390	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
PROTECTION DE LA NEUROTOXICITE DE L'OXALIPLATINE PAR ADMINISTRATION DE CALCIUM ET DE MAGNESIUM.			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
CENTRE ANTI-CANCEREUX P PAPIN : 2, rue Moll, 49000 ANGERS - FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		GAMELIN Laurence	
Prénoms			
Adresse	Rue	Les Ormeaux	
	Code postal et ville	49080 BOUCHEMAINE FR	
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		GAMELIN Erick	
Prénoms			
Adresse	Rue	Les Ormeaux	
	Code postal et ville	49080 BOUCHEMAINE FR	
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		BOISDRON-CELLE Michèle	
Prénoms			
Adresse	Rue	6, rue Beauchêne	
	Code postal et ville	49170 SAINT LEGER DES BOIS FR	
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° . 2. / . 2.  
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier

(facultatif) 239535 CMG

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

0200390

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

PROTECTION DE LA NEUROTOXICITE DE L'OXALIPLATINE PAR ADMINISTRATION DE CALCIUM ET DE MAGNESIUM.

LE(S) DEMANDEUR(S) :

CENTRE ANTI-CANCEREUX P PAPIN : 2, rue Moll, 49000 ANGERS - FRANCE

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).

Nom

MOREL Alain

Prénoms

Adresse

Rue

5 Chemin de la Chênaie

49610 JUIGNE SUR LOIRE FR

Code postal et ville

Société d'appartenance (facultatif)

Nom

Prénoms

Adresse

Rue

Code postal et ville

Société d'appartenance (facultatif)

Nom

Prénoms

Adresse

Rue

Code postal et ville

Société d'appartenance (facultatif)

DATE ET SIGNATURE(S)

DU (DES) DEMANDEUR(S)

OU DU MANDATAIRE

(Nom et qualité du signataire)

92-1001

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**